

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Basel

Vorsteher: Prof. H. Staub

(Arbeit unter Leitung von Prof. R. Massini)

Scharlachprobleme

(Aetiologie, Milchepidemien)

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Carlo Massini

von Basel

1952

Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz AG., Würzburg

Von der Medizinischen Fakultät
genehmigt auf Antrag von Professor R. MASSINI.

Tag der Promotion: 31. Oktober 1952



Veröffentlicht im Deutschen Archiv für klinische Medizin
Band 200, Heft 4, Seite 476—489, 1953

Springer-Verlag, Berlin - Göttingen - Heidelberg

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Basel (Vorsteher: Prof. H. STAUB).

Scharlachprobleme*.
(Ätiologie, Milchepidemien.)

Von

CARLO MASSINI, Basel

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 17. Februar 1953.)

* Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät der Universität Basel. Arbeit unter Leitung von Prof. R. MASSINI.

Die zahlreichen beim Scharlach noch offenstehenden Fragen lassen sich im wesentlichen auf drei zurückführen:

1. Ist der Scharlach eine Krankheit *sui generis* oder nur eine von vielen Formen der durch hämolytische Streptokokken hervorgerufenen Krankheiten oder nur ein ätiologisch uneinheitlicher Symptomenkomplex?

2. Was ist der Erreger des Scharlachs? Ein bestimmter Streptococcus oder mehrere Streptokokken, andere Bakterien, ein Virus, eine Kombination?

3. Gibt es verschiedene Typen des Scharlachs?

Die erste Frage kann solange nicht endgültig beantwortet werden, als es einen allgemein anerkannten Erreger nicht gibt. Ätiologisch stehen heute die hämolytischen Streptokokken ganz im Vordergrund, aber auch unter ihnen gibt es keinen einzelnen und keine Gruppe, die allen an einen spezifischen Erreger gestellten Anforderungen entspricht.

Diese Situation hat einerseits zur Annahme geführt, der Scharlach sei nur ein Symptomenkomplex rein allergischer (anaphylaktischer) oder toxischer Genese und ganz verschiedener Ätiologie (v. SZONTAGH 1921, S. MEYER 1923, FANCONI 1925), andererseits zu der hauptsächlich in der angelsächsischen Literatur verbreiteten Lehre vom „Streptokokkenfieber“ (TRASK und BOISVERT 1949, HARRIES und MITMAN 1947, TOP 1947, HOTTINGER 1949, BLOOMFIELD und RANTZ 1943).

In den meisten Hand- und Lehrbüchern der uns zugänglichen Sprachgebiete ist der Scharlach in einem eigenen Kapitel, also als eigene Krankheitseinheit besprochen (auch in KOLLE-HETSCH: Experimentelle Bakteriologie und Infektionskrankheiten 1952 und im Handbuch für innere Medizin 1952). Diese Auffassung stützt sich auf klinische und epidemiologische Gründe.

Klinik.

Der Scharlach ist eine infektiös-kontagiöse Krankheit, charakterisiert durch ein typisches Exanthem auf ikterischer Haut, ein typisches Enanthem, eine nicht sehr starke Angina (fehlt gelegentlich bei ungewöhnlicher Eintrittspforte, Wund-, Puerperal-Scharlach), Leukocytose und Eosinophilie, rheumatische Gelenkentzündungen und bestimmte Komplikationen (oder Sekundärinfektionen).

Trotz relativ seltener diagnostisch unklarer Fälle sind Symptome und Verlauf im ganzen charakteristisch. Wichtig in diesem Zusammenhang ist vor allem die Abtrennung von Angina, Erysipel und Puerperalfieber, welche ja zusammen mit dem Scharlach nach anderen Autoren (S. 476) Erscheinungsformen des sog. „Streptokokkenfiebers“ sind. Die wichtigsten Unterschiede zwischen Scharlach und Angina s. Tabelle 1.

Tabelle 1.

	Scharlach	Angina
Erkrankung	mehr allgemein	mehr lokal
Erbrechen am Anfang	vorhanden	fehlt
Schwellung der Tonsillen	schwächer	stark
Angina	diffuser	mehr lokalisiert
Haut	ikterisch (Bilirubin vermehrt)	normal
Rheumatoid	häufiger	selten

Das klinische Bild von Scharlach, Erysipel und Puerperalfieber läßt jede Ähnlichkeit vermissen; das einzige Gemeinsame ist außer dem Fieber der Befund der gleichen hämolytischen Streptokokken, meist Gruppe A von LANCEFIELD (SPINK 1947, WHITBY 1949). Scharlach und Erysipel haben auch gemeinsam die Häufung in den kalten Monaten (HEGLER 1934, HERDERSCHEE 1936).

Epidemiologie.

Die Einheit des Krankheitsbildes des Scharlachs geht auch hervor aus seinem Vorkommen in Endemie und Epidemie, vor allem aber in explosionsartig verlaufenden Epidemien (Exep).

Letztere, meist Milchepidemien, pflropfen sich auf die gewöhnliche Scharlachendemie auf. Sie zeichnen sich durch besonders kurze Dauer (einige Tage bis etwa 3 Monate) und durch besonders hohe Erkrankungsziffern (bis 100 mal mehr als in der Endemie) aus. Eine gewisse Größe vorausgesetzt, heben sie sich meist deutlich von der Endemie und deren Wellen ab. Diese epidemischen Wellen der Endemie dauern Monate bis Jahre und bringen nur das 2—10fache der Morbidität der Endemie (HOTTINGER und SCHLOSSMANN 1930).

Nach dem deutlichen Abklingen der Exep bleibt die Morbidität oft längere Zeit höher, als sie vorher war.

Als typisches Beispiel sei hier die Kurve der wöchentlichen Erkrankungen der Exep in Basel 1948/49 wiedergegeben, verglichen mit der Scharlachmorbidität in Basel im Vorjahre und in Zürich im gleichen Jahre (Abb. 1).

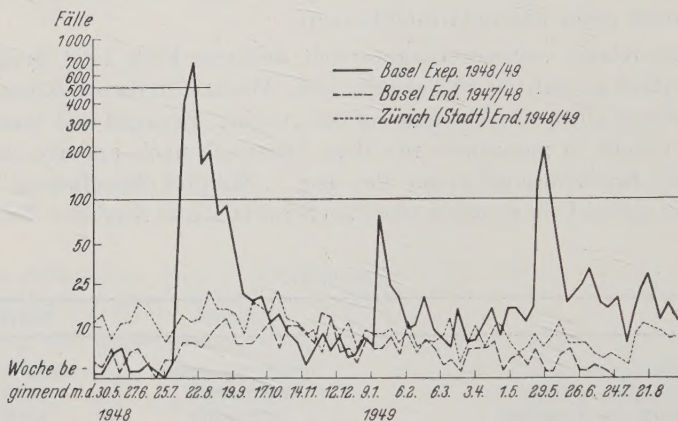


Abb. 1. Morbidität (wöchentlich) in der Scharlach-Exep. Basel 1948/49, verglichen mit der Scharlachmorbidität in Basel im Vorjahre und in Zürich im gleichen Jahre.

Aus einer Zusammenstellung von 39 Exep aus der englischen, amerikanischen, französischen, deutschen, holländischen, schweizerischen, z.T. kanadischen, skandinavischen und anderer Literatur können die folgenden Eigenheiten der Exep zusammengefaßt werden¹:

Übertragung. Bei weitaus den meisten Exep ist Übertragung durch Milch oder Milchprodukte (Rahm, Speiseeis, Crème; nicht Butter, nicht Käse) sehr wahrscheinlich oder sicher (außer Milch 3mal Speiseeis, je 1mal Crème, Schinken, Hummersalat; 3mal gar kein Anhaltspunkt für ein Übertragungsmedium).

Nicht selten wird Genuß von auch kleinen Mengen Rahm als besonders gefährlich speziell erwähnt (ALDER 1949/50, u. a.). Parallelität zwischen der Menge genossener Milch und der Morbidität beschrieben STEBBINS und Mitarbeiter (1937). Wasser ist nie als Übertragungsmedium verdächtigt worden.

In Exep fällt oft die relativ geringe Zahl von Kontaktfällen auf (ALDER 1949, u. a.). Gleichzeitige Erkrankung von mehreren Personen in der gleichen Haushaltung wird einige Male hervorgehoben (LARSEN 1933, u. a.).

Quelle. Durch die reine Beobachtung des Infektionsweges (z. B. Route des Milchmannes) kann der Ort der Quelle der Exep oft sicher angegeben werden. Genauer — d. h. ob ein primär oder sekundär (durch den Menschen) infiziertes Kuheuter oder aber ein menschlicher Rachen streut — ergibt vielleicht der Nachweis von hämolytischen Streptokokken aus der LANCEFIELDschen Gruppe A, welche beim Scharlach überwiegt (S. 480). Auch wenn sie nicht die Erreger von

¹ Kurze Referate aller dieser Exep (sowie solcher mit Angina) und ausführliche Literaturangaben müssen im Original nachgesehen werden, das sich auf der Universitätsbibliothek in Basel und der Schweizerischen Landesbibliothek in Bern befindet.

Scharlach selbst, sondern nur der Komplikationen sind (s. S. 484), benützen sie doch wohl den gleichen Infektionsweg.

Gruppe A-Streptokokken sind zwar nicht die gewöhnlichen Mastitiserreger der Kuh, kommen aber ohne Zweifel als solche vor (DUBLIN und Mitarbeiter 1943 u. a.). In meinen Zusammenstellungen waren von 8 Scharlach-Exep mit Hinweisen auf die Art der Quelle 4 durch direkte menschliche Streuer (dazu 1 wahrscheinlich), 3 durch Mastitis der Kuh verursacht (vgl. Brooks 1932). Solche Hinweise fehlen aber meistens.

Für die Annahme eines Menschen als unmittelbare Streuquelle muß die Infektion der Milch massiv gewesen sein. Denn das Ferment Lactenin in der Frischmilch, das durch Kochen, nicht durch Pasteurisieren, zerstört und unter O_2 -Ausschluß (also z. B. im Euter) unwirksam wird, hemmt die Streptokokken der Gruppe A und tötet sie dann ab (WILSON und ROSENBLUM 1952). Die besondere Gefährlichkeit des Rahms beruht vielleicht auf besonders geringem Gehalt an Lactenin.

Scharlach-Exep haben häufiger eine direkte menschliche Quelle, Angina-Exep mehr eine tierische (Mastitis der Kuh) (Brooks 1932, u. a.). Scharlach-Exep sind im allgemeinen kleiner als Angina-Exep. Zwischen beiden Beobachtungen besteht eventuell ein Zusammenhang in der kleineren bzw. größeren Menge Erreger (aus dem menschlichen Rachen, bzw. dem Kuheuter).

Beginn und Ende. Die Frage, warum eine Exep plötzlich beginnt und plötzlich zu Ende geht, ist nur selten zu beantworten, z. B. wenn ein neuer Streuer auftritt, bzw. wenn eine Pasteurisierungsmaschine defekt geworden ist u. ä. Die nicht seltenen Fälle, wo die Streptokokkenstreuquelle schon lange vor Beginn einer Exep bestand (z. B. HENNINGSSEN und ERNST 1939), sind eventuell Argumente gegen die Streptokokkenätiologie des Scharlachs.

Jahreszeit. Die größte Morbidität des endemischen Scharlachs fällt in die kalte Jahreszeit. Die Scharlach-Exep kommen außerdem auch im Sommer vor. Die eigene Zusammenstellung weist 3 Maxima im Jahre auf: 2 größere im Frühjahr und Winter, ein kleineres im August (vgl. SCAMANN 1929, HOTTINGER 1949).

Das durchschnittliche *Alter* der Patienten ist in einer Scharlach-Exep nach dem der jugendlichen Erwachsenen verschoben, z. B.: unter 20jährige in der Endemie 87 %, in der Exep 67 % der Patienten (WATSON 1937); mit anderen Worten: Kinder- und Erwachsenenmorbidity nähern sich (s. auch CRISTIANI und GAUTIER 1922). Gelegentlich wird erwähnt, daß in einer Exep Ältere mehr an einer Angina, Jüngere mehr an einem Scharlach erkranken. Die genannte Altersverschiebung findet sich auch in reinen Scharlach-Exep, so daß sie durch eine große Anzahl mitgezählter Anginapatienten (Erwachsene!) nicht erklärt werden kann.

In der *Geschlechtsverteilung* besteht kein signifikanter Unterschied zwischen Endemie und Exep.

Die *Inkubationszeit* ist in Exep mit 2—3 Tagen als häufigste Angabe im ganzen etwas kürzer als in der Endemie.

Krankheitsbild. Über Besonderheiten des klinischen Bildes des Scharlachs in Exep ist in der Literatur nicht viel geschrieben; z. B.: besonders viel Brechdurchfall (ALDER 1949/50); etwas helleres Exanthem, mehr rosa statt kupferrot, die einzelnen Effloreszenzen eher größer (R. MASSINI 1949); weniger intensives (SALOZ und SCHIFF 1922), kaum sichtbares (LARSEN 1933) oder sehr flüchtiges Exanthem (GRASSET und Mitarbeiter 1949); am Herzen leise, dumpfe Töne, geringere Verstärkung des 2. Pulmonaltones, leiseres systolisches Geräusch (Zeichen einer etwas stärkeren primären Myokardschädigung), geringere Verbreiterung der Dämpfung (R. MASSINI 1949); Conjunctivitis (TIDOW 1941).

Im allgemeinen wird das Krankheitsbild in Exep gegenüber dem des endemischen Scharlachs vielleicht etwas häufiger als leichter denn als schwerer beschrieben,

möglicherweise, weil in Epidemiezeiten auch die milden Fälle bekannt werden.

Komplikationen und Letalität. Wegen der uneinheitlichen Beurteilung gehen die Zahlenangaben stark auseinander. Zahlen aus meiner Zusammenstellung (Exep ohne Chemo- und antibiotische Therapie) s. Tabelle 2.

Tabelle 2.

	Exep (% der Fälle)	Endemie (% der Fälle)
Rheumatische Gelenkerkrankungen . . .	9,8	3,3
Lymphadenitis colli	9,4	15,6
Nephritis (auch leichte Formen)	1,3	3,0
Herzmuskelschädigungen	6,9	1,7
Otitis media	4,6	12,1
Scharlachrezidiv	0,6	0,5
2. Erkrankung an Scharlach (Scharlach vor der Exep schon durchgemacht) . .	2,2	0,9
Letalität	0,8	2,6

Dem klinischen Befund einer etwas stärkeren Myokardschädigung (s. oben) entspricht ihr epidemiologisch häufigeres Auftreten.

Die in Exep selteneren Komplikationen (Lymphadenitis, Otitis, Nephritis) und die Letalität werden durch Sulfonamide und Penicillin günstig beeinflusst, im Gegensatz zum Scharlachrheumatoid und der Myokarditis, beide in Exep häufiger als in der Endemie.

Epidemiologie und Klinik sprechen dafür, daß Scharlach eine Krankheit sui generis ist.

Zu einer Krankheit sui generis gehört ein spezifischer Erreger. Viele Autoren sind der Meinung, daß die hämolytischen Streptokokken allen an einen spezifischen Erreger gestellten Anforderungen genügen. Prozentsatz positiver Befunde im Rachen: 100%: TOPLEY und WILSON 1947, BONNET 1944, u. a.; fast 100%: ROMINGER 1950, keine Streptokokken in foudroyant verlaufenen Fällen; 62%: EVANS 1937; 47%: JACOBI und ZUR VERTH 1948; 40%: CWILING 1932.

Daß nicht bei allen Scharlachfällen Streptokokken gefunden werden, würde an sich nicht gegen ihre ätiologische Bedeutung sprechen. Auch sonst anerkannte spezifische Erreger können nicht in allen Fällen isoliert werden, z. B. die Typhusbazillen. Aber beim Scharlach sind die Befunde von hämolytischen Streptokokken, besonders im Anfang der Krankheit (TOPLEY und WILSON 1947, GRASSET und Mitarbeiter 1949, u. a.), oft so gering, daß deshalb bei der relativ leichten Züchtbarkeit der aeroben Streptokokken Zweifel an der Spezifität berechtigt sind, auch wenn man mögliche Fehlerquellen beim Abstrich und Ausstreichen berücksichtigt.

Fast alle von Scharlachkranken isolierten hämolytischen Streptokokken gehören zur LANCEFIELDschen Gruppe A (TOPLEY und WILSON 1947).

Hämolytische Streptokokken beim Scharlach: SCHWENTKER und Mitarbeiter (1943), fanden, daß von 3598 aus der ganzen Welt gesammelten,

von Scharlachpatienten isolierten Stämmen 3508, d. h. 97 % zu Gruppe A, 2 zu B, 38 zu C, 21 zu G gehörten und 29 nicht zu A, C, oder G (vgl. GREEN 1937).

Hämolytische Streptokokken bei anderen Krankheiten: 13 % von 857 wegen respiratorischer Krankheiten (worunter 1 Scharlach) hospitalisierten Soldaten trugen hämolytische Streptokokken im Rachen [Gruppe A 10 %; B, C, F, G zusammen 3 % (STRAUSS 1945)].

Hämolytische Streptokokken bei Gesunden (im Rachen): 20—50 % (TOPLEY und WILSON 1947), meist Gruppe A, seltener B, G, H u. a.; 8—20 % (STRAUSS 1945, u. a.).

Die beim Scharlach vorherrschende Gruppe A (von LANCEFIELD) ist uneinheitlich, denn sie umfaßt außer den für diese Gruppe typischen β -hämolytischen auch α -hämolytische, atoxische und anaerob wachsende Stämme.

Alle Typen von GRIFFITHS Einteilung der hämolytischen Streptokokken (1934) gehören in die Gruppe A von LANCEFIELD außer 7, 16, 20 und 21. Nach HAMBURGER (1944) sind alle Typen beim Scharlach gefunden worden. Für eine Gegend sind meist eine oder mehrere Typen vorherrschend, in England z. B. 1, 2, 3, 4 (NEISSER 1939), in Kanada und USA. z. B. 2, 3 und 19 (WHEELER und FOLEY 1944).

Es ist bisher keine LANCEFIELDsche Gruppe, kein einzelner und keine Gruppe von Typen von GRIFFITHS Einteilung bekannt, die sich durch ausschließliche Beziehungen zum Scharlach auszeichnen würde.

Nun ist es wohl richtig, daß die meisten bakteriellen und viralen Krankheiten durch verschiedene biologische Typen hervorgerufen werden können, z. B. die Influenza durch die Typen A, B und C des Influenzavirus. Aber die Typen dieser Erreger haben viel mehr gleiche Eigenschaften als die Streptokokken beim Scharlach. Daß sich die Streptokokken auf 5 oder mehr Gruppen verteilen, ist schon etwas auffällig, aber besonders paßt die Tatsache nicht zur Spezifität, daß die Stämme einer Gruppe (B) die typischen Mastitiserreger der Kuh und die einer anderen Gruppe (D) typische Milchbakterien sind.

Die doch relativ häufigen Heimkehrfälle bei streptokokkennegativ Entlassenen sind mit der Streptokokkenätiologie schwer zu vereinen. Man würde doch auch bei schlechter Untersuchung wenigstens bei den negativ Entlassenen weniger Heimkehrfälle erwarten als bei den positiv Entlassenen. Dies scheint aber nicht durchaus der Fall zu sein. Beispiel: Eine Sammelforschung in Berliner Krankenhäusern ergab: 1149 im Abstrich 3mal negativ Entlassene verursachten 31 (2,7 %) Heimkehrfälle, 1613 positiv Entlassene nur 16 (1 %). (KLEINSCHMIDT 1950; s. auch HAPPE und SEILER, zit. bei KIRCHMAIR 1944; CWILING 1932).

Mit der Annahme, daß Träger von hämolytischen Streptokokken vorkommen, wäre auch das Vorkommen der gleichen Streptokokken in

Milch ohne Zusammenhang mit, bzw. einige Zeit vor dem Ausbruch einer Scharlach-Exep plausibel. Es ist allerdings schwer zu erklären, warum bei den relativ vielen Trägern so wenig Scharlachfälle bzw. Scharlach-Milchepidemien vorkommen, da eine sehr hochgehende Scharlachdurchseuchung (und -immunität) der Bevölkerung nicht nachzuweisen ist.

Wenn auf den Philippinen die üblichen Streptokokkenkrankheiten relativ häufig sind und die Verteilung der Dick-positiven und -negativen in der Bevölkerung etwa mit der bei uns übereinstimmt (STRANSKY und FELIX 1951), so wäre es nach der Streptokokkentheorie unerklärlich, warum dort trotzdem der Scharlach unbekannt ist, außer mit der Annahme eines atypischen oder „unterschwellig“ Scharlachs, wofür aber auch wieder eine Erklärung fehlt.

Die Befunde von *Staphylococcus aureus* (ARANOW und WOOD 1942, v. BORMANN 1940) im Rachen von Scharlachpatienten beim Fehlen von Streptokokken sind große Ausnahmen, fallen aber ins Gewicht, weil man von ihnen und auch von anderen Bakterien (v. BORMANN 1938) dazu noch ein erythrogenes Toxin ähnlich dem der Scharlachstreptokokken erhalten hat.

Gleichheit der Antigene fällt nicht mit Einheitlichkeit einer Gruppe von hämolytischen Streptokokken in bezug auf andere Eigenschaften zusammen. Die LANCEFIELDsche Einteilung betraf zunächst nur die hämolytischen Streptokokken. Später wurden aber Stämme der Gruppe A entdeckt, die anaerob eine β -, aerob eine α -Hämolyse oder gar keine zeigen (TOPLEY und WILSON 1947). COLEBROOK (1942) fand in Wunden anhämolysierende Streptokokken der Gruppe A und vom GRIFFITHschen Typ 12.

Umwandlung von hämolytischen Streptokokken in anhämolysierende und vergrünende und umgekehrt ist möglich (GRUMBACH 1950, KIRCHMAIR 1944, u. a.).

Auch die Toxinbildung ist keine konstante, bei den Scharlachstreptokokken und nur bei diesen, vorkommende Eigenschaft. Im Rachen wie auch in der Kultur können Streptokokken diese Fähigkeit erlangen und wieder verlieren (NOE 1950, v. BORMANN 1935, BINGEL 1948, u. a.). Der Verlust von spezifischen Eigenschaften (Toxinbildungs-, Hämolysevermögen) spricht an sich nicht gegen die Einheitlichkeit eines Scharlachstreptococcus, eher aber das Auftreten von neuen Eigenschaften, wie die Fähigkeit zu vergürnen (GRUMBACH 1950, u. a.) und die Produktion von Toxinen, die so different sind wie die dazugehörenden Krankheitsbilder: Scharlach, Erysipel, Puerperalfieber.

Bei den relativ wenigen gelungenen „Umzüchtungen“ besteht immer die Möglichkeit, daß die Veränderung nicht auf einer Variation, sondern auf Herauszüchten eines anderen Bacteriums aus einem Gemisch beruht. Einzellkulturen sind bei Streptokokken besonders schwierig zu erhalten.

Auch die immunbiologischen Verhältnisse beim Scharlach sind keine zuverlässige Stütze der Spezifität. Die Immunität des Scharlachs ist, wenn auch weder absolut noch besonders stark, so doch sehr ausgesprochen, im Gegensatz zu den Streptokokkenkrankheiten (Erysipel, Angina), wo eine Immunität sehr kurz, im besten Falle einige Monate dauert. — v. BORMANN (1940) nimmt zweierlei Immunitäten an, eine langdauernde antitoxische und eine nur kurzdauernde antibakterielle (s. auch BINGEL, S. 485).

Dicktest und Auslöschphänomen liefern zu wenig regelmäßige Resultate (DEBRÉ 1927, GLANZMANN 1952). Wenn der Wechsel von positivem zu negativem Dicktest auch ohne manifeste Scharlacherkrankung vorkommt, kann das mit stummer Infektion leicht plausibel gemacht werden für eine Bevölkerung mit endemischem Scharlach, aber schwierig für Orte, wo Scharlach überhaupt fehlt, z. B. auf den Philippinen (STRANSKY und FELIX 1951).

Von den 37 von HERDESCHEE (1936) untersuchten Scharlachpatienten, deren Serum nicht im Beginn der Krankheit, wohl aber nach 3 Wochen auslöschte, war die Dickreaktion

18mal erst positiv,	nach 3 Wochen negativ,
7mal erst positiv,	nach 3 Wochen positiv,
7mal erst negativ,	nach 3 Wochen negativ,
5mal erst negativ,	nach 3 Wochen positiv.

Von 303 Patienten von FREUDENBERG (1941) waren am Ende der 6. Woche von den

0—3jährigen noch	52% positiv,
3—6jährigen noch	60% positiv,
6—10jährigen noch	46% positiv,
10—16jährigen nur	27% positiv.

Daß dabei 7—10% der Fälle wegen positiver Kontrollen nicht verwertet werden konnten, zeigt den nur relativen Wert der Dickreaktion.

Zum Auslöschphänomen ist auch zu bemerken, daß das Scharlachexanthem überhaupt leicht zu löschen und in vielen Fällen an sich schon flüchtig ist.

Durch die Übertragung von Reinkultur von „Scharlachstreptokokken“ auf die Tonsillen von 40 Freiwilligen (ohne Scharlach in der Anamnese) ist es G. F. und G. H. DICK (1921 und 1923) gelungen, 2mal typischen Scharlach hervorzurufen; 10 bekamen eine Angina ohne En- oder Exanthem, die übrigen blieben gesund. Die Streptokokken von beiden positiv verlaufenen Experimenten stammten aus einer eitrigen Wunde am Finger einer Krankenschwester, die einen Scharlachpatienten pflegte und kurz darauf auch an Scharlach erkrankte (1923).

NICOLLE (und Mitarbeiter 1926) konnte durch Übertragung einer Scharlach-Streptokokkenreinkultur (nach der 4. Passage) auf die Tonsillen von einer Versuchsperson Scharlach erzeugen. Einer 2. Person strich er

Material von den Tonsillen eines Scharlachpatienten auf die Tonsillen: sie bekam nur eine Angina.

Die gleichen Autoren haben auch mit Urin eines Scharlachpatienten und Streptokokken des gleichen Patienten, subcutan oder in die Tonsillen injiziert, bei Versuchspersonen Scharlach hervorgerufen (zit. bei CIUCA und GHEORGHIU 1927).

CIUCA und GHEORGHIU (1927) haben Scharlachstreptokokken bei 14 Personen ohne Scharlach in der Anamnese bzw. mit positiver Dickreaktion auf die Tonsillen überimpft und einmal eine leichte Angina, einmal leichte Temperaturerhöhung, nie Scharlach erzeugen können.

Laborinfektionen sind beschrieben durch HIRSZFELD, KRUMWIEDE und Mitarbeiter, PARK (alle zit. bei Kraus 1931) u. a.

Die erwähnten Übertragungen sind die einzigen für die Streptokokkenätiologie sprechenden Tatsachen, wenn auch der kleine Prozentsatz von positiven Ergebnissen auffällt, verglichen mit der leichten Züchtbarkeit der hämolytischen Streptokokken. Zufällige Infektion mit Scharlach ist in solchen Fällen nicht ganz auszuschließen.

Die hämolytischen Streptokokken sind empfindlich auf Sulfonamide und Penicillin. Der Scharlach selbst und die dazugehörenden Rheumatoide und Myokardschäden, wie auch Rezidive, Heimkehrfälle und Zweiterkrankungen werden durch diese Medikamente nicht oder nur sehr wenig beeinflusst, wogegen Lymphadenitis, Otitis media und Nephritis als Komplikationen im allgemeinen gut reagieren. Hält man an der ätiologischen Rolle der Streptokokken fest, dann müßte man annehmen, daß sie schon resistent geworden sind, was auf jeden Fall für die bekannten, durch hämolytische Streptokokken verursachten Krankheiten nicht zutrifft.

Bakteriologisch-immunologisch ist es also nicht erwiesen, daß hämolytische Streptokokken die Scharlacherreger sind.

Bei ihrem massenhaften Vorkommen beim Scharlach darf man aber annehmen, daß sie als Wegmacher oder als Erreger einer Misch- oder Superinfektion (d. h. Erreger der Komplikationen) eine sehr große Rolle spielen.

Die Notwendigkeit der Isolierung von Scharlachpatienten ist, losgelöst von der Frage der Erreger und der Heimkehrfälle (s. S. 480/481), erfahrungsgemäß gegeben. Die Dauer beträgt empirisch 4 Wochen. Später sind Nachkrankheiten (Komplikationen) seltener, und die Zahl der Heimkehrfälle nimmt nach längerer Isolierung nicht mehr wesentlich ab (vgl. NIKELBURG 1934, KLEINSCHMIDT 1950).

Die Komplikationen können durch verschiedene Stämme, eventuell nach Reinfektion mit einem andern Stamme, verursacht werden. Nach GEBENS (1950) erkrankten von 18 im Spital wieder positiv gewordenen Kindern 13 an Komplikationen, von 8 zu Hause wieder positiv

gewordenen nur eines. Die von KLEINSCHMIDT (1950) erwähnte plötzliche Häufung von Heimkehrfällen (bis 14% der Fälle) könnte auf Reinfektion in großen Krankensälen zurückgeführt werden. Als Konsequenz ergibt sich also die Notwendigkeit von Einzelisolierung.

Bei der Unsicherheit über die ätiologische Bedeutung der Streptokokken beim Scharlach liegt die Annahme eines Virus nahe. Der Scharlach paßt an sich gut in den Rahmen der Viruskrankheiten. Für beide sind 3 Merkmale allgemein typisch:

1. der cyclische Verlauf, 2. das Exanthem, 3. die relativ langdauernde Immunität.

Für die älteren Untersuchungen der zum Teil als Virus gedeuteten Zelleinschlüsse sei auf die Zusammenfassung von R. KRAUS (1931) verwiesen (MALLORY, DÖHLE, AMATO, DI CRISTINA, CARONIA und SINDONI u. a. Siehe auch ZLATOGOROFF 1928, zit. bei GRÜN und Mitarbeitern 1952).

CANTACUZÈNE und BONCIU (1926) haben eine Agglutinabilität von Scharlachstreptokokken mit Scharlachrekonvaleszentenserum nachgewiesen und konnten diese Eigenschaft anderen Streptokokken mit einem Filtrat einer Scharlachstreptokokkenkultur oder von Urin eines Scharlachpatienten induzieren. Dieses Phänomen von CANTACUZÈNE ist mit einem Virus, das an den Streptokokken haftet, erklärt worden. CIUCA und Mitarbeiter (1927) konnte aber nicht einmal die Agglutination von Scharlachstreptokokken wiederholen.

WILDFÜHR (1951) berichtet über Passagen seines „Scharlachvirus“ auf Kaninchenhoden und Hühnerembryo.

BINGEL [1948 (1)] setzte einem atoxischen Streptokokkenstamm Filtrat von einer toxischen Scharlachstreptokokkenkultur zu und machte den primär atoxischen Stamm so stark toxisch, daß sein Filtrat dann ebenso viele positive Hautteste ergab wie das offizinelle Dicktoxin. Auf Grund dieses Versuches und vieler Variationen davon glaubt er, daß die Streptokokken, eventuell auch andere Bakterien, unter dem Einfluß des spezifischen Virus das Scharlachtoxin produzieren, wobei sie eventuell ihre vorherige pyogene Eigenschaft verlieren (komplexes Virus). BINGEL [1948 (4)] nimmt 4 Arten von Immunität beim Scharlach an: eine antitoxische, eine virucide, eine antiphlogistische Immunität und eine gegen unspezifische Nucleoproteine [s. auch BINGEL 1948, (2, 3); vgl. v. BORMANN 1940, S. 483].

BILLAUELLE (1950) hat die Toxizitätsvermehrung in ähnlichen Versuchen nachweisen können, nimmt aber nicht ein lebendes Virus an, weil auch die Toxinbildung von primär hoch toxischen Stämmen aktiviert werden kann, und weil die Aktivierung auch mit abgetötetem Zusatz gelingt.

SCHÄFER (1950) konnte in den BINGELschen ähnlichen Versuchen bei Scharlachrekonvaleszenten keine viruliciden Antikörper nachweisen.

GRÜN und Mitarbeiter (1952) haben die BINGELschen Versuche reproduziert, aber mit negativem Resultat.

Der Nachweis eines Virus gelang bisher also nicht.

Die Geschichte der Infektionskrankheiten zeigt nun, daß bei gewissen Krankheiten in der bakteriologischen Ära ein leicht nachweisbares Bacterium als Erreger angesehen wurde, bis später, in der „virologischen“ Ära, nach vielen erfolglosen Versuchen der Nachweis des Virus gelang (menschliche Influenza, Schweineinfluenza, Psittakose, Schweinepest).

Streptokokken, eventuell andere Bakterien, könnten in folgenden Beziehungen zu einem Scharlachvirus stehen:

1. eine bakterielle Erkrankung ermöglicht das Haften einer Virusinfektion,

2. die Viruserkrankung wird durch eine hinzutretende bakterielle Erkrankung wesentlich erschwert, wobei eventuell die Viruskrankheit das Haften der bakteriellen Infektion erleichtert. Der Scharlach an sich wäre sehr leicht. Die Streptokokken wären häufige, aber nicht obligate Mischinfektionserreger.

3. Virus und Bacterium bedingen erst zusammen die Krankheit (komplexes Virus im eigentlichen Sinne):

- a) Das Bacterium ist Träger des Virus. Die Krankheit ist Folge des Wirtswechsels des Virus vom Bacterium auf den Menschen.

- b) Die menschliche Krankheit ist Folge des veränderten Stoffwechsels des vom Virus befallenen Streptococcus [BINGEL 1948 (1)].

Die Beobachtung von explosionsartigen Epidemien, die sich auf die Endemie aufpfropfen, führt zur Frage nach dem Vorhandensein von verschiedenen Typen des Scharlachs, so wie verschiedene Krankheitstypen auch bei bakteriellen (z. B. Pneumonie mit Pneumococcus I und II) viralen (z. B. Influenza A, B, C) oder plasmodialen Infektionen (z. B. Malaria) bekannt sind. Tatsächlich zeigen sich beim Scharlach in Exep die auf S. 479 genannten Unterschiede gegenüber dem endemischen Scharlach. Da die Unterschiede im allgemeinen gering sind und durchaus nicht über den Rahmen des typischen Scharlachbildes hinausgehen, kann daraus nicht auf eine andere Krankheit gefolgert werden, sondern nur eventuell auf 2 verschiedene Typen der gleichen Krankheit: eine endemische Scarlatina A und eine epidemische Scarlatina B (R. MASSINI 1949), verursacht durch 2 Typen des gleichen Erregers.

1. Für das Zustandekommen einer Exep überhaupt wurde verminderte Immunität der Bevölkerung mitverantwortlich gemacht. Dann müßte die Scharlachmorbidity kurz vorher vermindert sein. Außer bei REEKIE (1950) findet sich in der Literatur keine Angabe hierüber.

Eine andere Erklärungsmöglichkeit ist, daß der an sich nicht sehr starke Immunschutz nicht mehr ausreicht, weil die Infektion wegen des Verbreitungsmodus (Milch-Ingestion) massiver oder weil der Erreger

virulenter ist. STEBBINS (1937, und Mitarbeiter) hat tatsächlich, aber als einziger, eine Parallelität zwischen der Menge konsumierter Milch und der Morbidität festgestellt.

Die Vermehrung des infektiösen Agens müßte allerdings sehr große Ausmaße erreichen, bis die vom endemischen Scharlach herstammende Immunität schon aus diesem Grunde durchbrochen würde.

Steigerung der Virulenz wäre eine einleuchtende Erklärung für das Zustandekommen einer Epidemie. Bei allen Infektionskrankheiten kommen Wellen vor, in denen der Erreger mehr oder weniger virulent ist. Mit einfacher Virulenzsteigerung wäre allerdings das so *plötzliche* Auftreten einer Epidemie aus der Endemie und ihr fast ebenso plötzliches Verschwinden schwer zu erklären.

2. Die Verminderung der Kontaktfälle findet am wenigsten Widerspruch in der Annahme von 2 Typen des Erregers. Die Erklärung mit *einem* Typ ist darum schwierig, weil man für die verminderte Kontagiosität kleinere Menge oder Abwesenheit der Erreger im Rachen annehmen müßte, was unwahrscheinlich ist, denn es besteht kein Unterschied zwischen der Angina des endemischen und der des epidemischen Scharlachs.

3. Das erhöhte durchschnittliche Erkrankungsalter mag für einzelne, aber lange nicht für alle Exep durch vermehrten Konsum der Erwachsenen von Milch überhaupt oder speziell ungekochter Milch, von Rahm und Speiseeis erklärt werden.

4. Daß massive Infektion die Inkubationszeit sehr wohl verkürzen kann, ist bekannt.

5. Der mildere Verlauf und die geringere Letalität (S. 480) können durch geringere Mengen des Infektionsagens oder Verminderung seiner Virulenz erklärt werden. Wenn Verlauf und Letalität im wesentlichen von den Komplikationen abhängen, würde man auf einen anderen Erreger nur der Komplikationen schließen, was durchaus möglich ist.

6. Daß bei Exep mehr Patienten früher schon einen Scharlach durchgemacht haben als in der Endemie, könnte die Folge von besonders großer Menge des Infektionsagens oder von gesteigerter Virulenz des Erregers sein, beides nach dem schon Gesagten unwahrscheinlich.

Keine der hier besprochenen Erklärungen reicht für alle Charakteristica der Exep und der klinischen Besonderheiten (S. 479) aus. Hauptsächlich widersprechen sich Abnahme (Ziffer 2 und 5) und Zunahme (Ziffer 1, 4 und 6) der Menge des Infektionsagens, bzw. seiner Virulenz. Mit der Annahme von 2 Typen können alle Differenzen erklärt werden.

So ist vielleicht auch die merkwürdige Tatsache verständlich, daß in Holland Scharlach endemisch, aber nicht in Milchepidemien vorkommt, im Gegensatz z. B. zu den nordischen Ländern. Berichte über Exep in Belgien und Frankreich (TEISSIER und DUVOIR 1922) sind mir auch aus

der holländischen und französischen Literatur nicht bekannt. Da Exep also in einem so großen Gebiet (Westeuropa) nicht vorkommen, ist es wohl möglich, daß dort der epidemische Typ fehlt.

Darüber, ob die Unterschiede zwischen Endemie und Exep durch verschiedene Typen des hypothetischen Virus oder der Bakterien oder beider verursacht sind, kann nicht viel ausgesagt werden. Jedenfalls können die bisherigen Einteilungen der hämolytischen Streptokokken einen Zusammenhang zwischen bestimmten Gruppen oder Typen und beiden Krankheitsbildern nicht aufzeigen.

Aus der Gesamtheit dieser Darlegungen: Ungenügen der Streptokokkentheorie, Wahrscheinlichkeit der Virusätiologie („komplexes Virus“ mit Streptokokken), Vermutung von 2 Erregertypen (A und B) ergeben sich die folgenden Konsequenzen:

1. Scharlachpatienten sind auch bei negativem Streptokokkenbefund zu isolieren und zwar empirisch 4 Wochen.

2. Einzelisolierung ist notwendig, um Superinfektion mit einem andern Typ, und Misch- oder Sekundärinfektion mit andern Erregern (hauptsächlich Streptokokken) zu verhindern. Durch verschiedene Super- und Reinfektion wird möglicherweise Trägertum begünstigt.

3. Sulfonamide und Antibiotica, sowie in schweren Fällen Pferdeantistreptokokkenserum sind wegen der Sekundärinfektionen weiterhin indiziert.

Zusammenfassung.

In der Frage der Scharlachätiologie befriedigt die Streptokokkentheorie nicht. Es liegt darum nahe, für den Scharlach ein Virus als Erreger anzunehmen, wobei die Streptokokken oder eventuell andere Bakterien als obligate oder nicht obligate Erreger einer Misch- oder Sekundärinfektion eine wesentliche Rolle spielen oder als Erreger einer Vorkrankheit, die das Angehen einer Virusinfektion begünstigt. Es muß auch an die Möglichkeit gedacht werden, daß das Virus als Phag durch Bakterien, z. B. die Streptokokken, verbreitet wird.

Der Vergleich von 39 explosionsartig verlaufenen Epidemien (fast nur Milehepidemien) mit der Endemie (S. 478f.) macht es wahrscheinlich, daß es 2 Scharlachtypen gibt: eine endemische Scarlatina A und eine epidemische Scarlatina B.

Als praktische Konsequenz ergeben sich die Forderungen von Einzelisolierung der Scharlachfälle während 4 Wochen auch bei negativem Streptokokkenbefund und Weiterführen der Behandlung der Komplikationen, speziell der durch Streptokokken verursachten, mit Sulfonamid, Penicillin und Pferdeantistreptokokkenserum.

Literatur.

ALDER, A.: *Ärztl. Mh.* 5, 453 (1949/50). — ARANOW, H., u. W. B. WOOD: *J. Amer. Med. Assoc.* 119, 1491 (1942). — BILLAUDELLE, H.: *Z. Hyg.* 131, 327 (1950). — BINGEL, K. F.: (1) *Z. Hyg.* 127, 216 (1948). — (2) *Z. Hyg.* 127, 280 (1948). —

- (3) Z. Hyg. **127**, 286 (1948). — (4) Z. Hyg. **127**, 424 (1948). — BLOOMFIELD, A. L., and L. A. RANTZ: J. Amer. Med. Assoc. **121**, 315 (1943). — BONNET: Paris méd. **1944**, Nr 8. — BORMANN, F.: Die ansteckenden Krankheiten, S. 412. 1935. — Klin. Wschr. **1938** I, 120. — Med. Welt **14**, 111 (1940). — BROOKS, P. B., and W. v. D. TIEDEMAN: Amer. J. Publ. Health **27**, 334 (1937). — CANTACUZÈNE, J., et OLGA BONCIU: C. r. Acad. Sci. Paris **182**, 1185 (1926). — CIUCA, M., I. BALTEANU et I. CONSTANDACHE: C. r. Soc. Biol. Paris **97**, 1430 (1927). — CIUCA, M., et I. GHEORGHIU: C. r. Soc. Biol. Paris **97**, 1427 (1927). — COLEBROOK, L., u. a.: Lancet **1942**, 30. — CRISTIANI, H., et R. GAUTIER: Rev. méd. Suisse rom. **42**, 545 (1922). — CŰILING, L.: Schweiz. med. Wschr. **1932**, 805. — DEBRÉ, R., M. LAMY et H. BONNET: C. r. Soc. Biol. Paris **97**, 104 (1927). — DICK, G. F., and G. H. DICK: J. Amer. Med. Assoc. **77**, 782 (1921); **81**, 1166 (1923). — DUBLIN, T. D., E. F. ROGERS, J. E. PERKINS and F. W. GRAVES: Amer. J. Publ. Health **33**, 157 (1943). — EVANS, A. E.: J. Bacter. **34**, 21 (1937). — FANCONI, G.: Schweiz. med. Wschr. **1925**, 529. — FREUDENBERG, E.: Schweiz. med. Wschr. **1941**, 1371. — GEBENS, H.: Z. Kinderheilk. **68**, 303 (1950). — GLANZMANN, E.: Handbuch der inneren Medizin, 4. Aufl. 1952. — GRASSET, E., E. C. MÉGEVAND u. E. NOVEL: Bull. eidgen. Gesdh.amt, Beil. B **1949**, 25. — GREEN, C. A.: J. of Hyg. **37**, 318 (1937). — GRIFFITH, F.: J. of Hyg. **34**, 542 (1934). — GRUMBACH, A.: Praxis **39**, 983 (1950). — GRÜN, L., W. KIKUTH u. W. KÜSTER: Z. Kinderheilk. **71**, 34 (1952). — HAMBURGER, M., u. a.: J. Amer. Med. Assoc. **124**, 564 (1944). — HARRIES, E. H. R., and M. MITMAN: Clinical practice in infectious diseases, S. 128. Baltimore 1947. — HEGLER, C.: Handbuch der inneren Medizin, S. 189. 1934. — HENNINGSSEN, E. J., and J. ERNST: J. of Hyg. **39**, 51 (1939). — HERDERSCHEE, D.: Nederl. Tijdschr. Geneesk. **80**, 510 (1936). — HOTTINGER, A.: Ann. paediatr. (Basel) **172**, 232 (1949). — HOTTINGER, A., u. A. SCHLOSSMANN: Scharlach. In Handbuch der Kinderheilkunde. 1930. — JACOBI, J., u. C. ZUR VERTH: Klin. Wschr. **1948**, 705. — KIRCHMAYR, H.: Scharlach. Leipzig 1944. — KLEINSCHMIDT, H.: Der Scharlach. In Die ansteckenden Krankheiten, herausgeg. von M. GUNDEL. 1950. — KRAUS, R.: Scharlach, Ätiologie, antitoxische Serumtherapie und Schutzimpfung. Berlin u. Wien 1931. — LARSEN, S. A.: Undersøgelser over Maelkeepidemier etc. Diss. Kopenhagen 1933. — MASSINI, R.: Schweiz. med. Wschr. **1949**, 960. — MEYER, SELMA: Dtsch. med. Wschr. **1923**. — NEISSER, HEDWIG: J. of Path. **48**, 55 (1939). — NICOLLE, CH., R. CONSEIL et P. DURAND: C. r. Acad. Sci. Paris **182**, 1002 (1926). — NIKELBURG, A.: Beitrag zur Frage der Scharlachheimkehrfälle und deren Verhütung. Diss. Basel 1934. — NOE, O.: Z. Hyg. **130**, 565 (1950). — REEKIE, A. G.: Med. Offic. **83**, 109 (1950). — ROMINGER: Lehrbuch der Kinderheilkunde, S. 189. 1950. — SALOZ, C., et P. SCHIFF: Rev. méd. Suisse rom. **42**, 560 (1922). — SCAMANN, C. L.: Amer. J. Publ. Health **19**, 1339 (1929). — SCHÄFER, W.: Arch. f. Hyg. **133**, 181 (1950). — SCHWENTKER, F. F., J. H. JANNEY and G. E. GORDON: Amer. J. Hyg. **38**, 27 (1943). — SPINK, W. W.: Erysipelas. In CECIL, Textbook of Medicine, S. 151. 1947. — STEBBINS, E. L., H. S. INGRAHAM and E. A. REED: Amer. J. Publ. Health **27**, 1259 (1937). — STRANSKY, E., u. N. S. FELIX: Ann. paediatr. (Basel) **177**, 15 (1951). — STRAUSS, E.: Amer. J. Publ. Health **35**, 675 (1945). — SZONTAGH, F. v.: Jb. Kinderheilk. **76**, 78, 107 (1921). — TEISSIER, P. J., et M. DUVOIR: Scarlatine. Nouveau Traité de Médecine, S. 65. 1922. — TIDOW, R.: Dtsch. Mil.arzt **6**, 28 (1941). — TOP, F. H.: Handbook of communicable diseases. 1947. — TOPLEY-WILSON: Principles of Bacteriology and Immunology. 1947. — TRASK, J. D., and P. L. BOISVERT: Scarlet fever. In The Oxford Medicine. New York 1949. — WATSON, R.: Brit. Med. J. **1937**, 1189. — WHEELER, S. M., and G. E. FOLEY: New England J. Med. **231**, 287 (1944). — WHITBY, L.: Medical Bacteriology. 1945. — WILDFÜHR, G.: Z. Hyg. **133**, 248 (1951). — WILSON, A. T., and H. ROSENBLUM: J. of Exper. Med. **95**, 25 (1952).

